

**Use of substituted 4-amino-1-phenylbutan-2-ol compounds as medicaments**

**Patent number:** DE19963175  
**Publication date:** 2001-07-12  
**Inventor:** ENGLBERGER WERNER GUENTER (DE); WNENDT STEPHAN (DE); SUNDERMANN BERND (DE)  
**Applicant:** GRUENENTHAL GMBH (DE)  
**Classification:**  
- **international:** A61K31/137; C07C215/42; C07C215/28; A61K31/33  
- **european:** A61K31/137, A61K31/381  
**Application number:** DE19991063175 19991227  
**Priority number(s):** DE19991063175 19991227

**Also published as:**WO0147506 (A3)  
WO0147506 (A2)  
US2003008859 (A1)**Abstract of DE19963175**

The invention relates to the use of substituted 4-amino-1-phenylbutan-2-ol compounds in the form of their racemates, enantiomers, diastereomers or corresponding bases or corresponding salts of physiologically acceptable acids as regulators for the nociceptin/orphanin-FQ ligand ORL1 receptor system and for the production of medicaments.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 199 63 175 A 1

⑮ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 31/137**  
C 07 C 215/42  
C 07 C 215/28  
A 61 K 31/33

⑯ Anmelder:  
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

⑰ Erfinder:  
Sundermann, Bernd, Dipl.-Chem. Dr., 52066  
Aachen, DE; Wnendt, Stephan, Dipl.-Biochem. Dr.,  
52062 Aachen, DE; Englberger, Werner Günter,  
Dipl.-Biol. Dr., 52223 Stolberg, DE

⑯ Entgegenhaltungen:  
Eur. J. Org. Chem. 1998, 10, 2185-2191;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Verwendung von substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen als Arzneimittel

⑯ Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen sowie deren Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salzen von physiologisch verträglichen Säuren als Regulatoren für das Nociceptin/Orphanin-FQ-Ligand-ORL1-Rezeptor-System und zur Herstellung von Arzneimitteln.

**DE 199 63 175 A 1**

**DE 199 63 175 A 1**

DE 199 63 175 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung substituierter 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren als Regulatoren für das Nociceptin/Orphanin-FQ Ligand-ORL1-Rezeptor-System und zur Herstellung von Arzneimitteln.

Das Heptadekaapeptid Nociceptin/Orphanin-FQ ist ein endogener Ligand des ORL1(Opioid-Receptor-Like)-Rezeptors (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532–535), der zu der Familie der Opioid Rezeptoren gehört und in vielen Regionen des Gehirns und des Rückenmarks zu finden ist (Mollereau et al., FEBS Letters, 341, 1994, S. 33–38, Darland et al., Trends in Neurosciences, 21, 1998, S. 215–221). Das Peptid ist durch eine hohe Affinität, mit einem  $K_d$ -Wert von annähernd 56 pM (Ardati et al., Mol. Pharmacol. 51, S. 816–824), und durch eine hohe Selektivität für den ORL1-Rezeptor gekennzeichnet. Der ORL1-Rezeptor ist homolog zu den  $\mu$ ,  $\kappa$  und  $\delta$  Opioid-Rezeptoren und die Aminosäuresequenz des Nociceptin/Orphanin-FQ Peptids weist eine starke Ähnlichkeit mit denen der bekannten Opioidpeptide auf. Die durch das Nociceptin/Orphanin-FQ induzierte Aktivierung des Rezeptors führt über die Kopplung mit Gilo-Proteinen zu einer Inhibition der Adenylatcyclase (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532–535). Auch auf der zellulären Ebene sind funktionelle Ähnlichkeiten der  $\mu$ ,  $\kappa$  und  $\delta$  Opioid-Rezeptoren mit dem ORL1-Rezeptor in Bezug auf die Aktivierung des Kalium-Kanals (Matthes et al., Mol. Pharmacol. 50, 1996, S. 447–450; Vaughan et al., Br. J. Pharmacol. 117, 1996, S. 1609–1611) und der Inhibition der L-, N- und P/Q-Typ-Kalzium-Kanäle vorhanden (Conner et al., Br. J. Pharmacol. 118, 1996, S. 205–207; Knoflach et al., J. Neuroscience 16, 1996, S. 6657–6664).

Das Nociceptin/Orphanin-FQ Peptid zeigt nach intercerebroventricularer Applikation eine pronociceptive und hyperalgetische Aktivität in verschiedenen Tiermodellen (Remscheid et al., *Science* 270, 1995, S. 792–794; Hara et al., *Br. J. Pharmacol.* 121, 1997, S. 401–408). Diese Befunde können als Hemmung der stressinduzierten Analgesie erklärt werden (Mogil et al., *Neurosci. Letters* 214, 1996, S. 131–134; sowie *Neuroscience* 75, 1996, S. 333–337). In diesem Zusammenhang konnte auch eine anxiolytische Aktivität des Nociceptin/Orphanin-FQ-Peptides nachgewiesen werden (Jenck et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1997, 14854–14858).

Auf der anderen Seite konnte in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere nach intrathekaler Applikation, auch ein antinociceptiver Effekt von Nociceptin/Orphanin-FQ gezeigt werden. Nociceptin/Orphanin-FQ hemmt die Aktivität Kainat- oder Glutamat-stimulierter Hinterwurzelganglienneuronen (Shu et al., *Neuropeptides*, 32, 1998, 567–571) oder Glutamat-stimulierter Rückenmarksneuronen (Faber et al., *Br. J. Pharmacol.*, 119, 1996, S. 189–190); es wirkt antinociceptiv im Tail Flick-Test in der Maus (King et al., *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113–116), im Flexor-Reflex-Modell in der Ratte (Xu et al., *NeuroReport*, 7, 1996, 2092–2094) und im Formalin-Test an der Ratte (Yamamoto et al., *Neuroscience*, 81, 1997, S. 249–254). In Modellen für neuropathische Schmerzen konnte ebenfalls eine antinociceptive Wirkung von Nociceptin/Orphanin-FQ nachgewiesen werden (Yamamoto und Nozaki-Taguchi, *Anesthesiology*, 87, 1997), die insoweit besonders interessant ist, als das die Wirksamkeit von Nociceptin/Orphanin-FQ nach Axotomie von Spinalnerven zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Opioiden, deren Wirksamkeit unter diesen Bedingungen abnimmt (Abdulla und Smith, *J. Neurosci.*, 18, 1998, S. 9685–9694).

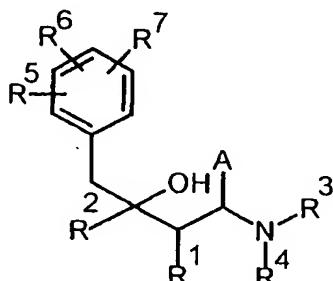
Das Nociceptin/Orphanin-FQ-Ligand ORL1-Rezeptor-System ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Sandin et al., Eur. J. Neurosci., 9, 1997, S. 194–197; Manabe et al., Nature, 394, 1997, S. 577–581), Hörvermögen (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, S. 1858–1864), Nahrungsaufnahme (Pomonis et al., NeuroReport, 8, 1996, S. 369–371), Regulation des Blutdruckes (Gumusel et al., Life Sci., 60, 1997, S. 141–145; Campion und Kadowitz, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 1997, S. 309–312), Epilepsie (Gutiérrez et al. Abstract 536.18, Society for Neuroscience, Vol 24, 28th Ann. Meeting, Los Angeles, November 7.–12., 1998) und Diurese (Kapista et al., Life Sciences, 60, 1997, PL 15–21).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die auf das Nociceptin/Orphanin-FQ-Ligand-ORL1-Rezeptor-System wirken und damit zur Behandlung von Depressionen und/oder Hypotension und/oder Hypertension und/oder seniler Demenz und/oder Alzheimer Erkrankung und/oder allgemeinen kognitiven Dysfunktionen und/oder Tinnitus und/oder Schwerhörigkeit und/oder Epilepsie und/oder Fettsucht und/oder Kachexie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Diurese geeignet sind.

Es wurde gefunden, daß substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel I einen Einfluß auf die Steuerung unterschiedlicher physiologischer und pathophysiologischer Prozesse zeigen, bei denen das Nociceptin/Orphanin-FQ-Ligand-ORL1-Rezeptor-System involviert ist. Zu den genannten Prozessen zählen u. a. Angstverhalten, Lernen und Gedächtnisbildung, Regulation des Blutdruckes, Hören, Nahrungsaufnahme, Epilepsie und Diurese.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung substituierter 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I,

## DE 199 63 175 A 1



5

10

15

worin

der Rest A einen Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet,

die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, gleich oder verschieden, für einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest stehen oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann,die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, gleich oder verschieden, für einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, oder für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Arylrest stehen oder die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> bedeuten,die Reste R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, gleich oder verschieden, H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Phenyl, CN, NO<sub>2</sub> oder einen C<sub>1-6</sub>-Alkylrest bedeuten,der Rest R<sup>8</sup> für H, einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren als Regulatoren für das Nociceptin/Orphanin-FQ-Ligand-ORL1-Rezeptor-System.

Unter Alkyl-Resten werden auch verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe verstanden, die auch mindestens einfach, vorzugsweise mit einem Halogen- und/oder einem Hydroxyl-Rest, besonders bevorzugt mit Fluor und/oder einem Hydroxyl-Rest substituiert sein können. Enthalten diese mehr als einen Substituenten, so können diese Substituenten gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkylreste Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>OH.

30

Unter einem Arylrest werden auch mindestens einfach mit einem OR<sup>8</sup>-, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CN-, einem NO<sub>2</sub>-, einem C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder einem Phenyl-Rest substituierte Phenyl- oder Naphthyl-Reste verstanden. Die Phenylreste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

35

Unter einem Heteroarylrest werden auch 5- oder 6-gliedrige, ungesättigte, gegebenenfalls ein System von ankondensierten Arylresten enthaltende, heterocyclische Verbindungen verstanden, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, besonders bevorzugt Stickstoff und/oder Sauerstoff enthalten und die ggf. auch mindestens einfach mit einem OR<sup>8</sup>-, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CN-, einem NO<sub>2</sub>-, einem C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, oder Phenylrest substituiert sein können. Vorzugsweise sind die Heteroaryle Furan, Thiophen, Pyrrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin.

40

Bevorzugt sind substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, und R<sup>3</sup> bis R<sup>8</sup> und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

45

Ebenfalls bevorzugt sind substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>8</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

50

Bevorzugt sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sup>5</sup> bis R<sup>7</sup> unabhängig voneinander, H, einen Halogen- oder einen CF<sub>3</sub>-Rest bedeuten und R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und R<sup>8</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

55

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen Cyclohexylenring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R<sup>3</sup> bis R<sup>8</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

60

Ganz besonders bevorzugt sind die nachfolgenden 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen:

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

65

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I als Regulator für das Nociceptin/Orphanin-FQ Ligand-ORL1-Rezeptor-System zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Hypotension und/oder Hypertension und/oder seniler Demenz und/oder Alzheimer Erkrankung und/oder allgemeinen kognitiven Dysfunktionen und/oder Tinnitus und/oder Schwerhörigkeit und/oder Epilepsie und/oder Fettsucht und/oder Kachexie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Diurese.

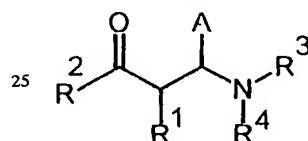
65

Ein Gegenstand der Erfindung ist weiterhin auch die Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenyl-

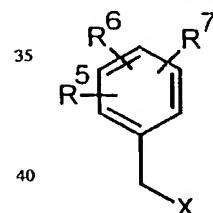
## DE 199 63 175 A 1

butan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Hypotension und/oder Hypertension und/oder seniler Demenz und/oder Alzheimer Erkrankung und/oder allgemeinen kognitiven Dysfunktionen und/oder Tinnitus und/oder Schwerhörigkeit und/oder Epilepsie und/oder Fettsucht und/oder Kachexie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Diurese.

- 5 Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einer 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich appliziert werden soll. Für orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensions, leicht rekonstituierbare Trockenbereitungen sowie Sprays. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.
- 10 15 Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,5 bis 50 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I appliziert. Die substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I sind durch die nachfolgenden Verfahren hergestellt worden, wobei die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> sowie A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
- 20 Durch die Umsetzung von Mannichbasen der allgemeinen Formel II

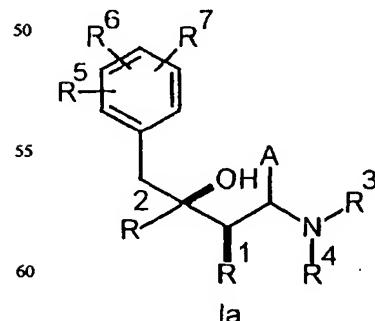


30                   II  
mit substituierten Benzylgrignardverbindungen der allgemeinen Formel III,



III

45 worin X = MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, in einem aliphatischen Ether, vorzugsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Hexan oder Toluol, oder Gemischen aus Kohlenwasserstoffen und aliphatischen Ethern, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -70°C und +110°C wurden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt tertiäre Alkohole mit der relativen Konfiguration der allgemeinen Formel Ia erhalten,

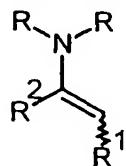


65 in denen die Aminoaryl-methyl- bzw. Aminoheteroaryl-methylgruppe cis zur Hydroxylgruppe angeordnet ist, wenn R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ein Ringsystem bilden. Bei offenkettigen Systemen wird die analoge relative Stereochemie erhalten, die als anti zu spezifizieren ist. Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia lassen sich durch säulenchromatographische Trennung oder durch Kristallisation ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

Die Mannichbasen der allgemeinen Formel II lassen sich nach literaturbekannten Verfahren (Houben-Weyl – Metho-

## DE 199 63 175 A 1

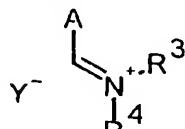
den der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925–1929) durch Umsetzung von Enaminen der allgemeinen Formel IV



IV

5

mit einem Imminiumsalz der allgemeinen Formel V,



V

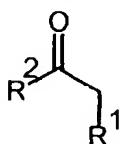
10

15

20

worin Y vorzugsweise  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AlCl}_4^-$ ,  $\text{Br}^-$  oder  $\text{I}^-$  bedeutet, erhalten.

Die Enamine der allgemeinen Formel IV werden nach literaturbekannten Verfahren durch die Umsetzung von Ketonen der allgemeinen Formel VI



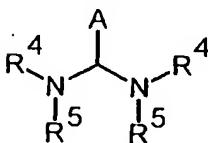
VI

25

30

mit sekundären Aminen, vorzugsweise Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morphinol, erhalten. (Acta Chem. Scand. B 38, 1984, S. 49–53). Die Imminiumsalze der allgemeinen Formel V werden nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung von Aminalen der allgemeinen Formel VII

35



VII

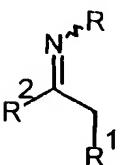
40

45

mit Säurechloriden, beispielsweise Acetylchlorid oder Thionylchlorid, hergestellt (Houben-Weyl – Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925–1929).

Die Imminiumsalze der allgemeinen Formel V müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können in situ erzeugt und mit Enaminen der allgemeinen Formel IV zu Mannichbasen der allgemeinen Formel II umgesetzt werden (Angew. Chem. 106, 1994, S. 2531–2533). Aufgrund der Keto-Enol-Tautomerie analogen Enamin-Imin-Tautomerie sind statt der Enamine der allgemeinen Formel IV auch Imine der allgemeinen Formel VIII

50



VIII

55

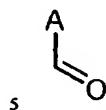
60

einsetzbar. Alternativ dazu können Ketone der allgemeinen Formel VI auch direkt mit Imminiumsalzen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.

Mannichbasen der allgemeinen Formel II können aber auch durch Umsetzung von Enaminen der allgemeinen Formel IV mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyd der allgemeinen Formel IX

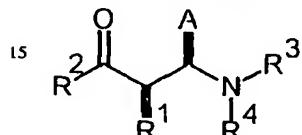
65

## DE 199 63 175 A 1



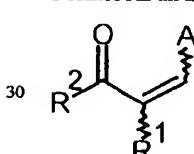
und einem sekundären Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNR}^3\text{R}^4$  (XI) auch in Form des korrespondierenden Hydrochlorids  $\text{HNR}^3\text{R}^4 \cdot \text{HCl}$ , vorzugsweise in Gegenwart von Triethylamin, Chlortrimethylsilan und Natriumiodid direkt hergestellt werden (Synlett 1997, S. 974–976).

10 Die Mannichbasen der allgemeinen Formel II werden mit den oben beschriebenen Verfahren in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt mit der relativen Konfiguration der allgemeinen Formel IIa erhalten,



20 in denen die Aminogruppe anti zu  $\text{R}^1$  angeordnet ist. Diese Verbindungen der allgemeinen Formel IIa lassen sich durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, oder durch chromatographische Trennung diastereomerenrein erhalten.

25 Die Darstellung von Mannichbasen der allgemeinen Formel II durch 1,4-Addition sekundärer Amine der allgemeinen Formel XI an Enone der allgemeinen Formel X,



35 die aus der Aldolkondensation von Ketonen der allgemeinen Formel VI mit aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyden der allgemeinen Formel IX erhalten werden, verläuft dagegen weniger stereoselektiv (US-Patent 4,017,637). Diese Vorgehensweise eignet sich daher zur Darstellung der anderen möglichen Stereoisomeren.

40 Werden chirale Amine zur Darstellung von Enaminen der allgemeinen Formel IV oder Iminen der allgemeinen Formel VIII eingesetzt, so können in der nachfolgenden Mannichreaktion enantiomeren-angereicherte bis enantiomerenreine Mannichbasen der allgemeinen Formel II erhalten werden (Houben-Weyl – Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925–1929).

45 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, die ein Phenol enthalten, lassen sich vorzugsweise aus den entsprechenden Methylether-Verbindungen mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60 und 130°C herstellen (Synthesis 1975, S. 617–630).

50 Die 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptorbindungsassay mit  $^3\text{H}$ -Nociceptin/Orphanin-FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816–824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von  $^3\text{H}$ -Nociceptin/Orphanin-FQ betrug bei diesen Versuchen 0,5 nM. Die Bindungsassays wurden mit je 20 µg Membranprotein je 200 µl Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM  $\text{MgCl}_2$  und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei Raumtemperatur und anschließende Messung im Szintillationcounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird als  $K_i$ -Wert angegeben.

## Beispiele

60 Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt eingesetzt.

65 Die dünnenschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

# DE 199 63 175 A 1

Vol.-% bedeutet Volumenprozent und m% bedeutet Massenprozent.  
Der Begriff Raumtemperatur bedeutet 20 bis 25°C.

## Beispiel 1

### 1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

#### 1. Stufe

##### Benzylidendifdimethylammoniumchlorid

5

10

10 g (56 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-phenylmethandiamin (J. Am. Chem. Soc. 77, 1955, S. 1114–1116) wurden in 100 ml Diethylether gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Es wurden unter Stickstoff 4,0 ml (56 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Nach den ersten Tropfen fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden bei Raumtemperatur wurde abgedankt, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Diethylether gewaschen, über eine Schutzgassfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 7,7 g Benzylidendifdimethylammoniumchlorid (entsprechend 81% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

15

#### 2. Stufe

##### 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon

20

7,1 ml (44 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen wurden in 45 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf –70°C gekühlt. Unter Röhren wurden 7,5 g (44 mmol) Benzylidendifdimethylammoniumchlorid aus Stufe 1 zugegeben, die Mischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf –30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert.

25

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Bei Raumtemperatur wurde mit 50 ml Diethylether gewaschen, die wässrige Phase mit 440 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) versetzt und schnell dreimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 10,1 g Rohbase (entsprechend 99,5% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

30

9,81 g (42,4 mmol) der Rohbase wurden in 83 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 0,76 ml (42,2 mmol) Wasser und 5,36 ml (42,4 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Diethylether gewaschen und im Ölumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 8,92 g des Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanon (entsprechend 79% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

35

#### 3. Stufe

##### 1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

40

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Diethylether p. a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Diethylether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Stufe 2 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

45

Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,50 g Rohbase (entsprechend 97% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlaugae (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Man erhielt 2,90 g Rohbase, die auf eine 3,5 × 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2 : 5 ergab 1,59 g Base, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,75 g 1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 34% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 130°C zersetzt.

50

55

## Beispiel 2

### 1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

60

65

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Diethylether p.a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 3-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Diethylether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raum-

# DE 199 63 175 A 1

temperatur dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,55 g Rohbase (entsprechend 98% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt.

Man erhielt 2,87 g Rohbase, die mit 5 ml Essigsäureethylester/n-Hexan 2 : 5 versetzt wurden. Der unlösliche Rückstand wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 2,11 g Base, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,68 g 1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 33% der theoretisch berechneten Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 185–188°C gefällt wurde.

## Beispiel 3

### 1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Diethylether p.a. gerührt. Es wurden 1,99 g (15,6 mmol) 4-Chlorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Diethylether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,48 g Rohbase (entsprechend 97% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,74 g 1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 34% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 208°C zersetzt.

## Beispiel 4

### 1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Diethylether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 3,4-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Diethylether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 3,58 g Rohbase (entsprechend 100% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol.-%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 2,31 g Rohbase (65% der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,0 g 1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 51% der theoretisch berechneten Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 185–188°C gefällt wurden.

## Beispiel 5

### 1. Stufe

#### 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon

Zu 620 ml (620 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Röhren 32,1 g (283 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 79 ml (565 mmol) Triethylamin und 79 ml (620 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 30,0 g (283 mmol) Benzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 42,7 g (283 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 420 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 420 ml Diethylether gewaschen und mit 1060 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.-%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 420 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Es wurden 54,1 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon (entsprechend 83% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

## DE 199 63 175 A 1

## 2. Stufe

## 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Diethylether p.a. gerührt. Es wurden 3,03 g (15,6 mmol) 3-Chlormethylbenzotrifluorid, gelöst in 10 ml Diethylether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 3,00 g (13,0 mmol) des nach Stufe 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz gesetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 4,90 g Rohbase (entsprechend 96% der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,16 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 57% der theoretisch berechneten Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 184–186°C erhielt.

## Molekularpharmakologische Untersuchungen

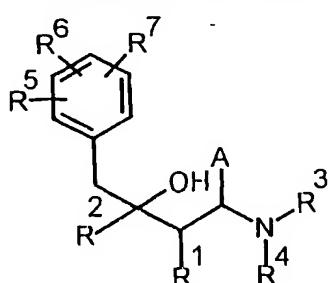
Von jeder dieser Verbindungen der Beispiele 1 bis 5 wurde gemäß den angegebenen molekularpharmakologischen Untersuchungen die Affinität zum ORL1-Rezeptor bestimmt. Die entsprechenden  $K_i$ -Werte sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Beispiel	$K_i$ ( $\mu\text{M}$ ) ORL1-Bindungsassay
1	6,0
2	2,1
3	1,7
4	1,9
5	0,90

## Patentansprüche

## 1. Verwendung von substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



I

worin  
der Rest A einen Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet, die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, gleich oder verschieden, für einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest stehen oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann,  
die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, gleich oder verschieden, für einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, oder für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Arylrest stehen oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> bedeuten,  
die Reste R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> gleich oder verschieden, H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Phenyl, CN, NO<sub>2</sub> oder einen C<sub>1-6</sub>-Alkylrest bedeuten,  
der Rest R<sup>8</sup> für H, einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen

# DE 199 63 175 A 1

über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht, und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren als Regulatoren für den ORL1 (Opioid Receptor Like) Rezeptor des Nociceptin/Orphanin-FQ-Ligand-ORL1-Rezeptor-Systems.

- 5    2. Verwendung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, und R<sup>3</sup> bis R<sup>8</sup> und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
- 10    3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>8</sup> die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
- 15    4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> bis R<sup>7</sup>, gleich oder verschieden, H einen Halogen- oder einen CF<sub>3</sub>-Rest bedeuten und R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und R<sup>8</sup> die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
- 20    5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen Cyclohexyrling bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, A einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Thiophenyl oder Furyl bedeutet und R<sup>3</sup> bis R<sup>8</sup> die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
- 25    6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen
- 30    1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid  
1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid  
1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid  
1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid und/oder
- 35    2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid eingesetzt werden.
- 40    7. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anxiolyse.
- 45    8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
- 50    9. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diurese.
- 55    10. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypotension.
- 60    11. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypertension.
- 65    12. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seniler Demenz.
- 70    13. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Alzheimer Erkrankung.
- 75    14. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allgemeinen kognitiven Dysfunktionen.
- 80    15. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tinnitus.
- 85    16. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schwerhörigkeit.
- 90    17. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.
- 95    18. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Fettsucht.
- 100    19. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kachexie.
- 105    20. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anxiolyse.
- 110    21. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
- 115    22. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diurese.
- 120    23. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypotension.
- 125    24. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypertension.
- 130    25. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seniler Demenz.
- 135    26. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Alzheimer Erkrankung.

## DE 199 63 175 A 1

27. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allgemeinen kognitiven Dysfunktionen. 5
28. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tinnitus.
29. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schwerhörigkeit. 10
30. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.
31. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Fetsucht. 15
32. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kachexie.
33. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, und R<sup>3</sup> bis R<sup>8</sup> und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben. 20
34. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R<sup>1</sup> bis R<sup>8</sup> die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
35. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> bis R<sup>7</sup>, gleich oder verschieden, H einen Halogen- oder einen CF<sub>3</sub>-Rest bedeuten und R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und R<sup>8</sup> die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben. 25
36. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen Cyclohexyrling bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, A einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Thiophenyl oder Furyl bedeutet und R<sup>3</sup> bis R<sup>8</sup> die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben. 30
37. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen  
1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid  
1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid  
1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid  
1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid und/oder 35  
2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid eingesetzt werden. 40

45

50

55

60

65

- Leerseite -